

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

THÈSE

N° 917

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Norbert NAKACH

Né le 13 Juillet 1930, à AUMALE (Algérie)

présentée et soutenue publiquement le

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA PATHOLOGIE
LANGERHANSIENNE**

Président : Monsieur de GENNES (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS - VI°

1958

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--

Année 1958

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Norbert NAKACH

né le 13 juillet 1930 à Aumale (Algérie)

--

Présentée et soutenue publiquement
le



--

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA PATHOLOGIE LANGERHANSIENNE

--

Président : Monsieur de GENNES (Professeur)

--

D.P. TAIB

8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1958.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENARD, BROCCQ, CADENAT, CHABROL, CHAMPY, CHEVALLIER, CHEVASSU, DEBRE, DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, HAZARD, HEUYER, LAROCHE G., LAUBRY, LEMAITRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MONOD, MULON, OLIVIER, OMBREDANNE, STROHL, TANON, VELTER.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	FASQUELLE
Biologie app. à l'Education phys. } et aux Sports }	CHAILLET-BERT
Biologie Médicale	FAUVERT
Cancérologie méd., sociale	BERNARD J.
Carcinologie	REDON
Chimie Méd.	JAYLE
Clinique Chir.	(Hôtel-Dieu) MENEGAUX
	(Salpêtrière) MOULONGUET
	(Cochin) QUENU
	(Beaujon) SICARD
Clinique Chir. cardio-vasculaire	G. d'ALLAINES
Clinique Chir. réparatrice et } orthop. }	MERLE d'AUBIGNE
Clinique de Cardiologie	MOUQUIN
Clinique Chir. infantile et } d'orthop. }	FEVRE
Clinique Chir. pleuro-pulm.	MATHEY
Clinique de la Tuberculose	BERNARD Et.
Clinique de neuro-chir.	PETIT-DUTAILLIS
Clinique de Puériculture	LELONG
Clinique des maladies cutanées } et syphilitiques }	DEGOS
Clinique des mal. du sang	MARCHAL
Clinique mal. du système nerv.	ALAJOUANINE
Clinique des maladies des enf.	CATHALA
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET
Clinique des Maladies mentales et } de l'encéphale }	DELAY

MM.

Clinique du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO
	BARIETY
Cliniques Médicales	JUSTIN-BESANÇON
	MOREAU
	de GENNES
Clinique Méd.hydro-climat.thérap.	DEBRAY
Clinique Médicale Propédeutique	PASTEUR-VALLERY
	RADOT
	LANTUEJOUL
Cliniques Obstétricales	VARANGOT
	LACOMME
Clinique ophtalmologique	RENARD
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX
Clinique rhumatologique	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de la Méd. et de la Chir.	SOULIE
Histologie	VERNE
Hygiène et Clinique Ière Enfance	TURPIN
Hygiène et Méd.Préventive	JOANNON
Médecine du Travail	DESOTILLE
Médecine Légale	PIEDELIEVRE
Parasitologie et hist.nat.Méd.	GALLIARD
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE
Pathologie exotique	LAVIER
Path.expérimentale et comparée	LENEGRE
Path.Hum. et Immun. exp.	MERKLEN
Pathologie médicale	DECOURT
Path. et Thérapeut.générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	JULIEN MARIE
Pharmacologie et matière méd.	CHEYMOL
Physico-chimie méd.	N..
Physiologie	BINET
Physique médicale	DOGNON
Problèmes alimentaires (ch.t.pers.)	HAMBURGER
Radiologie Médicale	DESGREZ
Technique chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	BROUET
Thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Thérapeutique médicale	LEMAIRE

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES.

MM.

	(CABROL	
Anatomie	(DEBEYRE	
	(DELMAS	
	(OLIVIER G.	
	(Melle GAU-	
Ana.Path.	(THIER V.	
	(BUSSE	
	(GOUYGOU	
Bactério)	(CHRISTOL	
logie)	(NEVOT	
Biol.Méd.	(BOURLIERE	
Chimie Méd.	(ETTORI	
	(POLONOVSKI J.	
Dermato-syph.	(DUPERRAT	
Embryologie	(TUCHMANN	
Histologie	(COUJARD	
	(N.	
Hydrologie	(CORNET	
Hygiène	(BOYER	
	(DEPARIS	
Mal.infect.	(BASTIN	
Médecine)	(DEROBER	
légale et	(GAULTIER	
du Trav.)	(HADENGUE	
Neurochir.	(DAVID	
Neurologie	(LHERMITTE	
	(GRASSET	
	(LE LORIER	
Obstétrique	(LEPAGE	
	(MERGER	
	(MORIN	
	(RAVINA	
	(ROBEY	
Ophtal-)	(BREGEAT	
mologie)	(DESVIGNES	
Orthopédie	(JUDET	
Oto-rhino)	(AUBRY	
laryngol.)	(MADURO	
Parasito.	(BRUMPT	
Parasito col.	(CHABAUD	
	(ABOULKER	
	(BARCAT	
Path.chir.	(BAUMANN	
	(CAUCHOIX	

MM.

	(DUBOST	
	(FAUREL	
	(FLABEAU	
	(GERMAIN	
Pat.chir.	(GOSSET	
	(LAURENCE	
	(LORTAT-JACOB	
	(OLIVIER (Cl.)	
	(POILLEUX	
	(THOMERET	
	(VERNE (J.M.)	
Pat.expéri-	(MAURICE	
ment.	(LOEPER	
	(BOUVIER	
	(BOUDIN	
	(BRICAIRE	
	(BRISSAUD	
	(CASTAIGNE	
	(CONTE	
	(DEROT	
Path.Méd.	(DOMART	
	(LAMOTTE	
	(LAROCHE	
	(MACREZ	
	(MILLIEZ	
	(PEQUIGNOT	
	(PERRAULT	
	(RAMBERT	
	(ROYER	
	(THIEFFRY	
	(TURIAF	
	(WOLFROMM	
	(POLONOVSKI Cl.	
Pédiatrie	(MOZZICONACCI	
	(JOSEPH	
Pharmacol.	(Melle LEVY	
	(BARGETON	
Physiol.	(DEJOURS	
	(PARROT	
Physique)	(DJOURNO	
Médicale)	(GOUGEROT	
Pneumo-phtis.	(KREIS	
Psychiatrie	(BARUK	
	(PICHOT	

MM.
 Psych.infant.N...
 Rhumatologie.....DELBARRE
 Stomato.....(CHAPUT Mme
 (CERNEA

MM.
 Urologie.....KUSS
 Thérapeut.....CHASSAGNE

III.- PROFESSEURS HONORAIRES
 ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE
 pour le Service des Examens

M. LE LORIER

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET
 AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
 A TITRE PERMANENT

MM.
 (AMELINE
 (HUGUIER
 Clin.Chir.....(LEGER
 (PADOVANI
 (ROUX
 Clinique) (ECALLE
 obstét.) (MAYER
 Clin.opht. OFFRET

MM.
 Urologie.....N...
 (DREYFUS
 Clinique M^e (HAGUENAU
 (KOURILSKY

Secrétaire de la Faculté..... M. MOREL
 Secrétaire-Adjoint..... Melle CHAINTREUIL

Bibliothécaire en Chef..... Dr HAHN
 Conservateur..... Melle GOICHON
 (Melles DUMATTRE
 LE NOIR
 LAURENT
 QUIEVREUX

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
 l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
 dissertations qui lui seront présentées, doivent
 être considérées comme propres à leurs auteurs et
 qu'elle n'entend leur donner aucune approbation
 ni improbation.

A mes Chers Parents

A mes Soeurs et Frères

A ma Famille

A tous mes Amis

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur L. de GENNES.

Professeur de Clinique Médicale à la
Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Broussais
Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine d'Alger

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine et
des Hôpitaux de Paris

A mon Jury de Thèse.

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA PATHOLOGIE LANGERHANSIENNE

-- : --

INTRODUCTION

-:-

Les îlots de Langerhans du pancréas sont aujourd'hui considérés comme une glande endocrine, avec les mêmes propriétés de sécrétion hormonale agissant sur divers récepteurs, et inversement, recevant à son tour des incitations dont le point de départ lui est extérieur.

Ce sont surtout les récents progrès effectués dans le domaine de la chimie biologique, des préparations et colorations histologiques, des dosages hormonaux, qui ont permis de distinguer les éléments cellulaires actifs et la nature de leur sécrétion. Mais surtout, sur le plan pratique, on put connaître les retentissements cliniques des troubles de la physiologie langerhansienne, jusqu'ici attribués en gros au pancréas. Dans les hypoglycémies dites spontanées, par hyperinsulinisme, par adénome langerhansien, dans le diabète sucré, et aussi, dans les cirrhoses alcooliques, dans certains syndromes carentiels, on a pu étudier le comportement de l'appareil langerhansien, dont les perturbations fonctionnelles peuvent être rendues responsables de nombre d'états pathologiques, tandis qu'inversement, les cellules du pancréas endocrine subissaient des modifications par suite d'agression ou de perturbations hormonales venues d'autres glandes.

Le fait nouveau à introduire dans l'étude

du comportement histophysiologique normal et pathologique des îlots de Langerhans est, nous le verrons plus loin en détail, la notion d'une double potentialité, hypoglycémiant et hyperglycémiant, des îlots de Langerhans. On connaît aujourd'hui les cellules A, cellules argen-taffines augmentées de fréquence dans les adénomes, cellules B, les éléments A et B étant présents dans des proportions fixes, enfin chez l'homme, des cellules D, en faible proportion, ont été également démontrées. Mais c'est le rôle fonctionnel de ces divers éléments cytologiques qui importe. La cellule A, peut-être cellule B au repos, ne sécrète pas d'insuline, mais un facteur hyperglycémiant, la glucagone ; les cellules B sécrètent l'insuline. Mais nous verrons combien ces propriétés sont dépendantes les unes des autres, et plus importantes quantitativement que qualitativement, surtout dans les états pathologiques que nous nous proposons d'étudier ici, et qui sont précisément les expressions de déséquilibres des sécrétions langerhansiennes.

C'est donc avant tout à l'histophysiologie normale et pathologique que nous consacrerons le début de ce travail, pour envisager ensuite le comportement langerhansien dans divers états anatomopathologiques : adénomes bénins et tumeurs malignes, mais surtout diabète, enfin cirrhose du foie. Certes, il s'agit là d'une question extrêmement étendue, complexe, dont l'étude demanderait beaucoup plus de capacités et de temps que ce que nous sommes en mesure d'apporter.

C'est pourquoi, désirant demeurer sur le plan pratique, clinique, qui est le nôtre, nous limiterons les considérations histophysiologiques au minimum nécessaire pour la compréhension du retentissement pathologique des anomalies

morphologiques et fonctionnelles de l'appareil de Langerhans sur l'équilibre glycémique et ses traductions cliniques. Car l'hypoglycémie résultant d'un hyperinsulinisme par adénome langerhansien, d'apparence primitive, s'exprime en clinique par des manifestations fort diverses qui, jusqu'à l'intervention des examens biologiques, risquent d'orienter le diagnostic vers des erreurs graves. En particulier la symptomatologie nerveuse de l'hypoglycémie spontanée a eu parfois pour conséquence de tragiques erreurs de diagnostic.

C'est donc bien une question d'intérêt pratique immédiat que nous nous proposons d'aborder ici, intérêt diagnostique et donc intérêt thérapeutique puisque dès que l'étiologie des troubles observés est connue, la sanction thérapeutique peut être envisagée, souvent chirurgicale, parfois simplement médicale, mais toujours urgente.

HISTOPHYSIOLOGIE NORMALE ET PATHOLOGIQUE
DES ILOTS DE LANGERHANS

-:-

La composition cellulaire des îlots de Langerhans varie selon les états pathologiques. Elle a pu être étudiée de près grâce aux techniques de coloration élective, dues à GOMORI, à MORETTI ; l'intérêt est surtout d'établir les rapports entre les divers éléments cytologiques des îlots. On est ainsi arrivé à envisager des formules cytologiques normales et pathologiques, et, connaissant les propriétés sécrétoires de chaque série d'éléments cellulaires, on a pu établir des relations entre la formule morphologique et le bilan hormonal qui en résulte, avec ses diverses manifestations cliniques et biologiques.

On sait que chez l'être humain, l'îlot de Langerhans se compose de deux catégories cellulaires, cellules A et cellules B, On a calculé la proportion de chacun de ces éléments, et aussi leur rapport entre eux. On admet que ces taux cellulaires sont assez constants. Pour la série A la proportion est de 50 pour 100 à la naissance, pour s'abaisser ensuite avec l'âge, et atteindre 20 pour 100 à l'âge adulte, taux conservé ensuite toute la vie.

Il y a donc dualisme morphologique, cytologique, auquel semble bien correspondre un dualisme fonctionnel, hormonal. Les cellules B, en effet, sécrètent l'insuline, hormone hypo-

glycémiant, alors que les cellules A sécrètent une hormone hyperglycémiant comportant la glucagone. Par conséquent, les cellules A ne sécrètent pas d'insuline.

Divers faits sont venus confirmer cette distinction. En effet, en ce qui concerne les cellules B et leur sécrétion d'insuliné, on voit, lorsqu'expérimentalement on crée un besoin accru d'insuline, les cellules B présenter sélectivement des signes d'épuisement, tandis que l'ensemble de la glande pancréatique voit sa teneur en insuline diminuer. Dans le diabète expérimental, les cellules B présentent des lésions électives.

Les cellules A qui ne sécrètent pas d'insuline, semblent au contraire avoir une fonction hyperglycémiant. Ces hypothèses sont apparues devant les différences existant entre le diabète par pancréatectomie totale (MIN-KOWSKI) et les diabètes alloxaniques ou hypophysaires. Dans le premier cas l'hyperglycémie reste modérée, avec cétogénèse intense et survie de faible durée ; dans le second cas, on trouve une hyperglycémie élevée, mal réduite par l'insuline, avec cétogénèse modérée, et survie prolongée. Car histologiquement ces deux types de diabètes expérimentaux sont foncièrement différents. Le diabète par pancréatectomie est dû à la suppression des cellules A et B, avec hyperglycémie faible. Dans le diabète alloxanique, les cellules A sont toujours présentes, le toxique n'a agi que sur les éléments B, et respecte par conséquent une fraction de la sécrétion langerhansienne. La concentration du pancréas en glucagone, hormone hyperglycémiant, n'est modifiée ni par l'atrophie du pancréas exocrine par ligature des canaux excréteurs, ni par la destruction des éléments cellulaires B par l'acide alloxanique. La glucagone doit

donc être sécrétée par le système insulocellulaire A. C'est enfin un argument thérapeutique que l'on a invoqué, avec l'action antidiabétique des sulfamides (LOUBATIERES). Les cellules A ont paru électivement atteintes par le 2254 RP. On est donc arrivé à admettre que les cellules insulaires A avaient une sécrétion hyperglycémiante, et qu'il existait un équilibre physiologique entre la sécrétion hyperglycémiante des cellules A et la sécrétion d'insuline par les cellules B. Tout déséquilibre quantitatif entre les deux systèmes cellulaires A et B peut donc être considéré comme une lésion plus importante que les altérations qualitatives de l'îlot où de son mésenchyme, car les conséquences physiopathologiques risquent d'être accusées, hypo ou hyperglycémie, par hyperinsulinisme absolu ou relatif, par insuffisance insuliniennne, absolue ou relative. Dans le diabète sucré, on admet actuellement qu'il s'agit d'un déséquilibre en faveur du système insulocellulaire A. Hyperplasie des cellules A également dans la cirrhose du foie, dans les cachexies et syndromes carentiels post-gastrectomie.

La formule normale serait, selon GOMORI, de
20 % de cellules A
80 % de cellules B
et une proportion très faible, 2 à 3 % de cellules D. La cellule A ne sécrète donc pas d'insuline, mais la vagotonine ou hormone lipocaique (DRAGSTEDT) mais surtout une seconde hormone d'activité hyperglycémiante, la glucagone ; les cellules extra-insulaires subissent, elles aussi, des variations quantitatives et qualitatives.

Il semble exister entre pancréas exocrine et pancréas endocrine des passages de structure, un balancement aussi (LAGUESSE), l'aug-

mentation du tissu langerhansien peut porter sur le nombre des îlots : polynésie, ou sur leurs dimensions : macronésie.

Comme toute glande endocrine, le système langerhansien subit les influences hormonales venues de l'extérieur : et l'on a été amené à envisager des relations hypophyso-pancréatiques, corticopancréatiques, thyroïdopancréatiques, gonadopancréatiques probablement aussi.

Les relations hypophyso-langerhansiennes sont connues : un excès d'hormone anté-hypophysaire existe dans la maladie de Pierre-Marie, où l'acromégalie s'accompagne, dans 17 % des cas d'un syndrome diabétique. Le plus souvent, on constate au niveau des îlots de Langerhans un remaniement structural avec augmentation et hyperplasie, parfois même adénome, et même lésions dégénératives. Expérimentalement, on peut provoquer l'acromégalie chez le chien non seulement par l'hormone de croissance, mais aussi par ce qui est une hormone diabétogène, avec opposition entre croissance exagérée et effet diabétogène. Pour que la croissance normale ou excessive ait lieu, il faut que l'appareil insulaire soit intact. L'hypophysectomie a pour conséquence une réduction numérique des îlots. Il y a donc une influence hormonale prouvée par les travaux de HOUSSAY : la pancréatectomie n'a pas d'effet s'il y a en même temps suppression de l'hypophyse. On admet actuellement une action directe sur les îlots avec augmentation de l'insulinémie de la veine pancréatique et augmentation du glucagone sous l'effet de l'hypophyse, action hormonale nettement différenciée de celle de l'ACTH. Mais il semble bien que l'hyperglycémie et le taux d'insuline plasmatique contrôlent indirectement la fonction et l'aspect histopathologique des îlots. L'hormone somatotrope est, parmi les

sécrétions hypophysaires, celle qui provoque le plus aisément des lésions irréversibles des îlots avec disparition totale de l'insuline du tissu pancréatique : aussi est-elle appelée hormone diabétogène.

Entre la corticosurrénale et l'appareil pancréatique endocrine on trouve également des corrélations : les glucocorticoïdes agissent sur la fonction insulaire, comme le prouvent les travaux expérimentaux (LONG et LUKENS) et les observations cliniques (CONN). La cortisone agit sur l'appareil insulaire selon les doses et la durée du traitement. Les lésions provoquées sont des aspects de vacuolisation, de dégranulation et des inclusions glycogéniques et lipidiques d'une part, et, à la période de récupération fonctionnelle, des mitoses, une prolifération insulaire à partir des canalicules et des acini. Ces lésions sont généralement réversibles, mais expérimentalement, on a pu les aggraver par des synergies hormonales, surtout avec la progestérone.

Des rapports entre thyroïde et îlots pancréatiques ont été également établis : l'hypothyroïdie apparaît comme une surcharge de l'insulinogénèse (HOET). L'hyperthyroïdie réduit l'hyperglycémie diabétique. L'injection de thyroxine provoque l'augmentation de volume et la multiplication des îlots. On a expliqué ces faits par une action indirecte et réciproque sur les deux systèmes endocriniens.

Les hormones sexuelles agissent directement, en ce qui concerne l'oestradiol surtout, sur la morphologie insulaire. L'oestradiol provoque chez l'animal partiellement pancréatectomisé, d'abord un effet diabétogène, puis une protection contre l'hyperglycémie diabétique. La castration entraîne l'apparition au niveau des îlots, d'une infiltration graisseuse, une

augmentation des cellules alpha et une légère macronésie. La progestérone seule ne modifie pas l'aspect cytologique insulaire, mais chez l'animal gravide, la progestérone sensibilise les îlots aux effets diabétogènes de l'hypercorticisme. L'injection de doses élevées de testostérone augmente le déséquilibre diabétique de l'animal partiellement pancréatectomisé.

Dans le pancréas de gestation, des modifications surviennent qui font face à des besoins accrus et qui sont conditionnées par de multiples interrelations hormonales : hormone thyroïdienne, corticoïdes, progestérone, hormone de croissance, oestradiol ; on observe une hyperplasie des îlots, leur augmentation numérique, et en fin de gestation, des signes de souffrance ; HOET dit avoir constaté, par la méthode des inclusions lipidiques des îlots, la disparition d'îlots dans les 48 heures qui suivent la mise bas. Ces interrelations expliqueraient la présence d'îlots géants chez le nouveau-né de mère diabétique non traitée (DUBREUIL et ANDERODIAS).

STERESCO a étudié les corrélations entre pancréas endocrine et corticosurrénale et le mécanisme de l'éosinopénie insulinique. Celle-ci relève d'un mécanisme neuro-humoral complexe, et dans les conditions normales, la fonction de l'axe hypophyso-surrénal est subordonnée au système nerveux central qui assure l'adaptation de l'organisme aux conditions du milieu ambiant.

Ce délicat appareil insulinién va évidemment se comporter différemment dans certains états pathologiques, soit que le pancréas endocrine lui-même soit le siège d'une lésion, soit qu'une autre glande intervienne pour perturber la fonction insulaire. Voyons d'abord le cas le plus simple à expliquer, l'adénome intéressant le tissu langerhansien, avec pour conséquence habituelle l'hyperinsulinisme et l'hypoglycémie.

LES ADÉNOMES LANGERHANSIENS

-:-

Les hyperplasies du pancréas endocrine entraînent habituellement un hyperfonctionnement de la glande. Mais on peut trouver des adénomes non fonctionnels. C'est une tumeur bénigne de ce type qu'ont observée GILBERT DREYFUS, LEGER, ZARA, AZERAD et ALEXANDRE (1952) : un adénome langerhansien non fonctionnel avait évolué sous le masque d'une maladie d'Addison. L'image pancréatographique surtout avait été utile dans le diagnostic, révélant une coudure du canal de Wirsung, qui disparut après l'ablation de l'adénome. Généralement, l'hyperplasie glandulaire donne une hypersécrétion hormonale. Mais ici encore, la dualité fonctionnelle de l'îlot apparaît d'après l'étude cytologique de l'adénome. L'insulome donne une séméiologie d'hypoglycémie, et cytologiquement, la tumeur est formée par des cellules bêta géantes et actives. La tumeur provoque dans le tissu pancréatique restant une inversion de la formule cellulaire des îlots en faveur des cellules alpha : cette inversion a été soulignée par BROcq et VERNE, par LEGER et PILLOT : elle peut être considérée comme un signe indirect d'adénome langerhansien et être interprétée comme une modification réactionnelle du système hyperglycémiant vis-à-vis de l'excès d'insuline. L'inversion de la formule cytologique en faveur des cellules alpha a pu être expérimen-

talement reproduite chez le chien par MORETTI, réalisant chez l'animal un hyperinsulinisme prolongé.

Opérant cinq cas d' hypoglycémie, par tumeur maligne de la queue du pancréas, par adénome énucléé et réséqué, par deux hyperplasies simples des îlots de Langerhans sans tumeur traitées par la pancréatectomie de réduction et par une dernière observation non précisée (DELANNOY), BROCCQ et VERNE indiquent que l'hyperinsulinie a pu être en rapport :

- avec un processus tumoral malin ou bénin,
- avec des hyperplasies pures non tumorales, par augmentation du nombre et de la dimension des îlots de Langerhans,
- ou enfin avec une augmentation prépondérante des cellules bêta qui sécrètent spécifiquement l'insuline.

Dans un cas de Mac KIRDIE, un état d'hyperinsulinisme était dû à un adénome langerhansien de volume trop petit pour être perçu à la palpation de la glande. L'adénome ne fut trouvé qu'à la coupe de la pièce opératoire, qui comprenait la queue et le corps du pancréas. La guérison fut obtenue.

Très nombreuses sont les observations d'adénome langerhansien créant l'hyperinsulinisme et l'hypoglycémie. Mais nous indiquerons, comme de grande portée pratique, les syndromes complexes que ces tumeurs des îlots peuvent entraîner, en particulier les manifestations neurologiques. Les cellules du système nerveux central sont très sensibles aux variations de la glycémie ; au premier stade, le trouble n'est que fonctionnel, puis à un degré avancé, la lésion devient irréversible.

Les tumeurs des îlots de Langerhans donnent cliniquement de la fièvre, des sueurs, de la tachycardie, des troubles vasomoteurs, des vertiges, des pertes de conscience. Tous ces phénomènes peuvent se rattacher à un trouble au niveau de la région hypophysaire plutôt qu'à une hyperproduction d'adrénaline. L'hypoglycémie stimule la production d'adrénaline qui convertit le glycogène du foie en glucose (CANNON) : les symptômes d'hypoglycémie ne ressemblent absolument pas aux manifestations de la tumeur surrénale. RICHARDSON a rapporté deux cas de tumeurs langerhansiennes d'évolution mortelle, qui à l'autopsie révélèrent des lésions cérébrales, en particulier dans la région hypothalamique, dans le noyau lenticulaire et le pallidum, dans le faisceau pyramidal.

BOUDIN a pratiqué des examens électro-encéphalographiques chez un malade porteur d'un adénome insulaire avec hypoglycémie spontanée et a trouvé des foyers de sièges variables, généralement postérieurs.

Un malade de 57 ans observé par GORNAK, de Moscou, est hospitalisé dans le coma, avec le diagnostic d'épilepsie remontant à sept ans : perte de connaissance, sueurs profuses, morsure de langue, perte des urines. Les accès étaient pluriquotidiens ces derniers temps, favorisés par l'absence de prises alimentaires. Un ictus avec hémiplégie gauche avait rétrocedé en trois semaines. Actuellement, on trouve un signe de Kernig bilatéral, une raideur de nuque, des réflexes cornéens faibles, des réflexes tendineux vifs, Babinski droit, réflexes cutanés abdominaux abolis. Le coma persiste et aboutit à la mort en cinq jours. Il existait une glycémie à 0,50 pour 1.000. A l'autopsie, on trouve, après avoir porté le diagnostic d'encéphalite aiguë, une tumeur pancréatique bien

délimitée, histologiquement un adénome en voie de transformation maligne.

Un malade de LEGER se présentait comme atteint de "fringale nerveuse" et considéré comme psychopathe par plusieurs médecins, et traité comme tel. La mesure de la glycémie devait finalement établir la responsabilité de l'hypoglycémie des troubles. Les clichés montrèrent une lithiase pancréatique, avec biologiquement déficit de la glande. On porta le diagnostic de tumeur langerhansienne, qui à l'intervention était volumineuse. La pancréatectomie devait entraîner la guérison.

Démarche ébrieuse, hypoglycémie, ont marqué l'observation de GRIMSON qui à l'intervention trouva une tumeur des îlots ; VERNE a étudié dans une hypoglycémie spontanée non seulement la cytologie pancréatique, mais encore le comportement correspondant de la corticosurrénale ; entre l'aspect histologique des deux glandes, il existe, selon VERNE, une relation certaine :

à une fasciculée pauvre en lipides et par conséquent active au niveau du cortex surrénal, correspond une élévation du pourcentage des cellules alpha par rapport aux cellules bêta des îlots, ce qui s'observe en cas d'hyperglycémie. Lorsqu'inversement, les cellules de la fasciculée sont envahies par des enclaves soudanophiles en rapport avec un ralentissement de leur activité, la proportion des cellules alpha diminue et ces cellules peuvent même disparaître : c'est ce que l'on observe dans les hypoglycémies. Les cellules alpha produisent donc bien une hormone hyperglycémisante. Les cellules A paraissent sous la dépendance de l'activité de la fasciculée, car leur nombre augmente sous l'action de la cortisone alors que le nombre des cellules B diminue. Cette dissociation entre fasciculée et cellules alpha est surtout nette après action

de la thyroxine et après action de l'alloxane.

Ainsi, en cas d'adénome langerhansien, et cliniquement d'hypoglycémie pancréatique dite spontanée, il existe dans l'adénome lui-même, mais surtout dans les îlots adjacents, des cellules argentaaffines alpha. Dans l'adénome, les cellules alpha et bêta sont également réparties, 50 % de chaque sorte, ce qui correspond à une augmentation importante des cellules A. Cependant certains auteurs, au lieu d'admettre cette modification du rapport A/B au profit des cellules A trouvent des taux et une morphologie cellulaires dans les limites normales. La majorité des auteurs admettent que le rapport A/B est égal à $1/3$ ou $1/2$ sans que soit fixé le point suivant : la modification du rapport est-elle due à une diminution numérique des cellules B ou à une augmentation numérique des cellules A. FERNER est formel : il y a augmentation absolue des cellules A, et cela par action d'une hormone alpha-cytotrope hypophysaire, voisine de l'hormone somatotrope, mais différente d'elle cependant. Après ablation d'un adénome langerhansien, on observe constamment une forte poussée hyperglycémiant, pouvant aller à 3 g pour 1.000 mais même à 8 g pour 1.000 (OCKIN), nécessitant quelques jours d'insulinothérapie. Il s'agit d'une hyperglycémie compensatrice dans laquelle les cellules A jouent certainement un rôle important. Car si au lieu de procéder à la seule ablation de l'adénome, on est amené à faire une pancréatectomie partielle, plus ou moins large, l'hyperglycémie est plus faible, alors qu'on pouvait s'attendre à une poussée plus marquée, puisque la quantité totale de tissu insulino-sécréteur excisée a été plus grande. En enlevant du tissu pancréatique, on a enlevé une grande quantité de cellules A. La formule cellulaire de l'îlot au cours des hyperplasies langerhansiennes a été étudiée par VERNE, par SENDRAIL:

l'hyperplasie est caractérisée par l'augmentation du nombre et du volume des îlots, donc augmentation du volume total du tissu insulino-sécréteur ; mais il se produit en outre une modification de la formule cellulaire de l'îlot (VERNE) : dans les îlots de Langerhans il existait tout comme dans les tumeurs une proportion beaucoup plus importante que normalement de cellules B hypoglycémiantes par rapport aux cellules A. Ce rapport, qui est normalement de 70 % environ pour les cellules B a atteint dans certaines 90 à 95 % (VERNE). Cette notion est d'une grande importance pratique lorsqu'on explore chirurgicalement un pancréas soupçonné d'adénome devant le tableau clinique d'hypoglycémie.

Avant de déclarer qu'il n'y a pas hyperplasie, il faut étudier la formule cellulaire de l'îlot car les virages de la formule cytologique en faveur des cellules B seront plus significatifs qu'une grossière macronésie (SENDRAIL). Le virage de la formule cellulaire de l'îlot aura donc plus de signification que l'augmentation quantitative du tissu insulaire. L'hyperplasie langerhansienne peut se traduire uniquement par une augmentation du rapport B/A dans les îlots par ailleurs normaux par leur nombre et par leurs dimensions. L'hypoglycémie cliniquement constatée s'expliquera alors par la prédominance des éléments cellulaires hypoglycémiants sur les éléments cellulaires hyperglycémiants. Et comme la découverte per-opératoire d'un adénome est souvent très difficile, par ses petites dimensions, son siège "caché", son inclusion dans le tissu pancréatique, sa consistance non modifiée par rapport à la glande, son siège parfois même extra-pancréatique, cette notion de la formule cytologique prend une grosse valeur pratique. Faute

d'adénome, on excise généralement une partie du pancréas à gauche de la veine mésentérique supérieure : corps et queue, l'examen de la pièce opératoire fait souvent découvrir un petit adénome. Mais si l'examen est encore négatif, ou bien on excise la tête, réalisant une pancréatectomie totale, ou bien on fait celle-ci en deux temps. BERNHARDT a insisté en 1949 sur la valeur de la recherche des cellules A et B dans l'îlot si l'opération est négative, l'îlot non adénomateux. Si dans le tissu il y a prédominance de cellules A, il doit exister dans le reste de la glande pancréatique un insulome qui a échappé à l'intervention. S'il y a augmentation du rapport B/A dans des îlots normaux par leur nombre et leur taille, c'est qu'il s'agit d'une hyperplasie ne portant que sur les cellules B de l'îlot, et non sur la totalité du tissu langerhansien. On saura ainsi éviter le diagnostic erroné de pancréas histologiquement normal.

S'il y a diminution du rapport A/B par augmentation des cellules dans l'îlot du parenchyme pancréatique réséqué, c'est qu'il existe ailleurs un insulome.

Si enfin le rapport B/A demeure normal, il ne doit pas y avoir d'adénome méconnu, en cas de récurrence bioclinique, on pourra envisager une nouvelle résection, mais non pas une pancréatectomie totale. Car il s'agit comme lorsqu'il y a prédominance de cellules B, d'un hyperinsulinisme fonctionnel et non lésionnel.

- IV -

LES ILOTS DE LANGERHANS DANS LE DIABÈTE

-:-

Il était évidemment de premier intérêt d'étudier la formule cellulaire des îlots de Langerhans chez les diabétiques. On sait que le diabète sucré est expliqué par deux théories différentes : l'une qui admet un déficit insulini- que par altérations organiques des îlots de Langerhans, l'autre qui suppose une superpro- duction de glucose sous l'action de facteurs extra-pancréatiques. Mais rien n'est venu jusqu'ici apporter des preuves anatomo-patho- logiques de l'une ou l'autre hypothèse. On sait cependant aujourd'hui que chez l'animal, aucun diabète expérimental n'est possible sans lésions graves des îlots de Langerhans. Les récentes recherches histophysiologiques réalisées par les techniques modernes d'exa- mens et d'expérimentation ont abouti à une nouvelle théorie pathogénique proposée par FERNER : le diabète serait le résultat non pas d'une insuffisance de la sécrétion insu- linique par les cellules bêta, mais d'une hyperproduction de glucagone (hormone hyper- glycémiante) par les cellules alpha qui sécrè- tent normalement cette substance. La théorie est intéressante, mais elle est fondée sur le fait que le glucagon est bien sécrété par les cellules alpha (ce qui est encore parfois discuté, et aussi sur la notion d'une augmen- tation numérique constante dans tout diabète de la proportion des cellules alpha, dont la

prépondérance doit être réelle, résultant d'une hyperplasie vraie de ces éléments cellulaires. La prépondérance constante des cellules alpha dans les îlots des diabétiques n'est pas admise par tous ; quant à l'hyperplasie vraie, rien ne vient ni la prouver, ni l'infirmier jusqu'ici.

Aussi DESCLIN et GEPTS viennent de reprendre à leur compte les diverses recherches, en particulier celles de FERNER, ce qui leur a permis d'aboutir aux conclusions suivantes : la prépondérance des cellules alpha est établie chez les diabétiques, mais elle n'est ni constante, ni spécifique, simplement statistique.

Cette prépondérance ne provient pas d'une hyperplasie réelle des cellules alpha dont le nombre n'est pas augmenté en valeur absolue ; il ne s'agit que d'une prépondérance apparente due en réalité à la diminution numérique des cellules bêta ;

D'ailleurs les recherches perdent de leur valeur du fait que les méthodes argentiques imprègnent non seulement les cellules alpha, mais une proportion variable des éléments bêta. La conclusion est qu'aucun argument anatomopathologique ne permet d'attribuer aux cellules alpha un rôle dans l'étiologie du diabète humain. Mais dans la presque totalité des cas, les diabétiques ont en valeur absolue un nombre inférieur de cellules bêta par rapport au nombre trouvé chez les sujets non diabétiques. Diminution indépendante de l'insulinothérapie, indépendante aussi des altérations dégénératives, mais plus vraisemblablement liée à des facteurs héréditaires .

Pour DESCLIN encore, les diabétiques jeu-

nes présentent une infériorité des cellules bêta plus marquée que chez les sujets diabétiques plus âgés ; la réduction chez l'adulte diabétique est bien moins nette, et insuffisante pour expliquer le diabète à elle seule. Sans doute existe-t-il alors un facteur diabétogène extra-pancréatique, que la réduction des cellules ne permet pas de compenser suffisamment. D'où hyperactivité des cellules bêta, ce qui entraîne des altérations dégénératives et aggrave encore l'insuffisance insulaire. Par conséquent, l'atrophie des cellules bêta jouerait dans la pathogénie du diabète un rôle important, primordial même chez le diabétique jeune, plus réduit encore que considérable chez le diabétique âgé. A elle seule, cette réduction des cellules bêta des îlots de Langerhans n'explique pas le diabète, mais sans elle il ne semble pas y avoir de diabète. C'est donc certainement un élément important dans la pathogénie du diabète humain.

RIVIERE et ses collaborateurs ont étudié la formule cellulaire des îlots de Langerhans dans huit cas de diabète sucré. Avec une coloration des cellules alpha par une technique à l'Azan, dérivée de celle de GOMORI, RIVIERE a fait une numération des cellules A colorées dans 100 îlots pancréatiques par sujet. Le taux moyen des cellules alpha s'est toujours trouvé augmenté, modérément mais de façon statistiquement significative. Cependant, cette constatation ne prouve ni l'origine cellulaire alpha du glucagon, ni l'origine glucagonique du diabète. Car dans des états non diabétiques, on peut trouver une telle augmentation du taux des cellules alpha colorées par la même technique. Sur deux chiens partiellement dépancréatisés, un seul est devenu diabétique, mais tous deux ont une hyperplasie du système cellulaire A.

VERNE enfin a étudié la formule cytologique du pancréas d'une malade diabétique traitée par un antidiabétique, le D 860, à la dose de 78 g en trente trois jours. L'étude histologique d'un fragment de pancréas prélevé lors d'une intervention, puis de toute la glande lors de l'autopsie, a montré un certain degré de macropolynésie. La formule cellulaire établie après différentes colorations et après imprégnation argentique, montre une proportion normale de cellules alpha par rapport aux cellules alpha. Les cellules alpha ont présenté des affinités tinctoriales normales, Par contre, un grand nombre de cellules bêta ont présenté des noyaux hypertrophiés. Les cellules bêta n'étaient pas vacuolisées. Leur cytoplasme s'est intensément coloré par la fuchsine -paraldéhyde en violet, ce qui révèle à leur niveau la présence d'un métabolisme particulièrement actif. Ainsi, dans le diabète sucré le taux des cellules alpha est assez régulièrement, sinon constamment, augmenté. Et en admettant l'hypothèse d'une fonction hyperglycémiant des cellules alpha, on arrive à penser que le diabète sucré est plus une maladie par excès d'hormone hyperglycémiant que par défaut d'insuline. Après exérèse pancréatique totale, les doses d'insuline nécessaires sont faibles ; de même, chez le diabétique ayant subi une telle exérèse, les doses d'insuline peuvent être réduites.

Mais il serait dangereux de mettre en strict parallèle la diminution numérique des cellules alpha et une modification de leur fonction. Enfin, l'élévation numérique des cellules alpha n'est pas un stigmate spécifique du diabète, et ne permet pas de porter le diagnostic histologique de cette maladie (FERNER). Nous allons en effet retrouver cette même formule cytologique langerhansienne dans les cirrhoses alcooliques du foie, dans les syndromes

carentiels post-gastrectomie. On peut donc penser que la fonction hyperglycémiantes des cellules alpha n'est qu'un aspect, ou qu'un moment de leurs aptitudes fonctionnelles et jusqu'à plus ample informé, il serait imprudent d'attribuer une signification fonctionnelle univoque à l'élévation du taux des cellules insulaires A dans le diabète sucré (MORETTI et GEYER).

- V -

LES ILOTS DE LANGERHANS
DANS LA CIRRHOSE ALCOOLIQUE
ET LES SYNDROMES CARENTIELS

-:-

Des recherches ont été faites au niveau du pancréas endocrine de sujets morts de cirrhose alcoolique du foie. La coloration d'Heindenhain-Azan a donné à MORETTI et collaborateurs la possibilité de saisir des modifications très intéressantes de la formule cytologique des îlots de Langerhans. Dans la plupart des cas, en effet, on a pu noter une augmentation de la proportion des cellules alpha de 25 % à 27 % du nombre total des cellules, dont le taux normal, nous l'avons vu plus haut, est de 20 %.

A côté de modifications quantitatives, ces cellules alpha ont présenté des altérations qualitatives : on les trouve en effet surtout groupées - sinon exclusivement localisées - le long des capillaires sinusoides ; elles apparaissent turgescentes, bourrées de grains de sécrétion, tandis que les cellules bêta présentent fréquemment une ballonnisation de leurs noyaux.

A l'hyperplasie cellulaire alpha des îlots s'associe une hyperplasie des cellules alpha extra-insulaires. Normalement, ces cellules sont rares, isolées et réparties au hasard parmi les acini. Or, dans plusieurs cas de cirrhose alcoolique étudiés par MORETTI et collaborateurs, il a été observé des bourgeonnements actifs, constituant de petits amas irréguliers, aux

granulations il est vrai moins serrées, moins denses que dans les cellules alpha intra-insulaires. Cette hyperplasie cellulaire alpha extra-insulaire semble devoir correspondre à une néogénèse insulaire.

Si dans la cirrhose hépatique, l'altération fonctionnelle du pancréas exocrine est évidente, et facile à constater et même à chiffrer, l'état fonctionnel du pancréas interne est moins facile à apprécier. On voudrait pouvoir expliquer la prolifération cellulaire alpha extra et intra-insulaire. Admettons une fois encore que les cellules alpha sécrètent bien le glucagone, principe hyperglycémiant, celui-ci peut être rendu responsable au moins partiellement des anomalies de la régulation glycémique constatée chez les cirrhotiques. A l'hyperplasie cellulaire A s'associe souvent une stéatose massive du foie, ce qui retire aux cellules alpha toute responsabilité dans la production de l'hypothétique facteur lipocaïc (DRAGSTEDT). FERNER a observé une hyperplasie cellulaire A dans des états de dénutrition, et nous allons voir plus loin cette possibilité chez les gastrectomisés dénutris. Expérimentalement, on a pu provoquer l'hyperplasie cellulaire A des îlots de Langerhans par le jeûne (HINTEREGGER) par la castration (CHAMPY, THERET). Il en est de même des agressions sur le sympathique pelvien. Par conséquent, à des agressions variées, les îlots de Langerhans peuvent répondre par l'hyperplasie alpha.

°°°

Certains auteurs admettent que dans le syndrome carentiel post-gastrectomie, il se produit une atteinte du pancréas externe, signée par une utilisation souvent normale du glucose, alors que l'utilisation des lipides

et protides, qui nécessite l'intervention du suc pancréatique, est nulle ; par l'efficacité du lait, de la caséine, qui subissent directement l'action de l'érepsine sans intervention préalable de la trypsine pancréatique, enfin par l'efficacité des injections de sécrétine et de pilocarpine ; enfin, par une très nette diminution de l'activité des ferments pancréatiques. Mais ce qui nous intéresse davantage, le pancréas, est le siège d'une sclérose, et surtout de modifications histochimiques très accusées ; les colorations habituelles n'ont pas pu révéler de modifications des îlots de Langerhans, qui demeurent normaux en nombre et en dimensions. Mais les colorations à l'azocarmin ont révélé au niveau des îlots chez les cirrhotiques éthyliques, une formule néscytologique particulière :

- cellules A très nettement augmentées numériquement, puisque sur 2.000 éléments insulaires, elles figurent une proportion toujours supérieure à 25 % et souvent voisine de 30 % au lieu du taux normal maximum de 20 % ;

- hyperplasie des cellules A extra-insulaires, présentes, en grand nombre, dans les acini, augmentées de volume, amassées en tas bourgeonnants ; leurs grains de sécrétion sont plus volumineux et moins tassés qu'au niveau des cellules A intra-cellulaires.

L'hyperplasie à la fois intra et extra-insulaire des cellules alpha se retrouve donc dans divers états de dénutrition prolongée (FERNER), qui eux aussi s'accompagnent d'hypoglycémie et de stéatose hépatique modérée. Si l'on admet que les cellules alpha sécrètent à la fois une hormone hyperglycémiante, le glucagone, et l'hypothéti-

que facteur lipocaïc de DRAGSTEDT, il faut alors penser que "la réaction manque son but", malgré l'hyperplasie anatomique et fonctionnelle du système cellulaire alpha.

Bien des hypothèses demeurent donc, non vérifiées, sur le mécanisme et la signification des fonctions cellulaires du pancréas endocrine. Mais déjà poser le problème, c'est le clarifier, sinon le résoudre, en attendant que de nouvelles observations cliniques doublées d'examens histochimiques permettent de mieux préciser une fonction qui déjà s'avère importante, même si elle n'est pas spécifique.

- VI -

CONCLUSIONS

--

I.- On s'est longtemps borné à ne connaître du pancréas que sa sécrétion externe ; puis on a pu établir l'existence d'une sécrétion interne, celle de l'insuline. Avec de nouveaux progrès des méthodes d'exploration histochimique, on a réussi ces dernières années à différencier des cellules fonctionnelles des îlots de Langerhans, cellules alpha et cellules bêta, et sans doute aussi cellules D chez l'homme.

II.- Les cellules bêta sécrètent l'insuline, les cellules alpha vraisemblablement le glucagone, hormone hyperglycémiant et le facteur lipocaique (hypothétique) de Dragstedt. Cette dualité sécrétrice des îlots de Langerhans explique bien des faits biocliniques jusqu'ici paradoxaux. On a pu en outre établir une formule cytologique normale du pancréas endocrine, comportant 20 % de cellules alpha, 80 % de cellules bêta et 2 à 3 % de cellules D.

III.- Cette formule a été étudiée dans divers états pathologiques susceptibles d'intéresser la fonction insulaire, celle-ci étant soit la cause directe des affections observées, soit au contraire atteinte secondairement par elles. Dans le diabète sucré, on constate généralement une hyperplasie cellulaire alpha (intra-insulaire, mais aussi extra-

insulaire) ce qui pose le problème pathogénique du diabète, non pas insuffisance absolue d'insuline, mais augmentation de la sécrétion d'hormone hyperglycémiante, d'où hypo-insulinisme relatif (en admettant qu'à l'hyperplasie A corresponde bien une hyperfonction sécrétoire).

IV.- Dans la cirrhose éthylique du foie et dans les syndromes carentiels post-gastrectomie, l'hyperplasie cellulaire alpha est habituelle. Mais les altérations les plus typiques sont naturellement trouvées dans les adénomes langerhansiens, où une inversion du rapport normal alpha/bêta suffit à elle seule à porter le diagnostic d'adénome fonctionnel alors même que la lésion n'a pu être trouvée à l'intervention.

V.- Problème en pleine évolution, mais riche de promesses dogmatiques et pratiques, l'étude du système langerhansien déborde de loin le domaine du diabète, et pourra apporter bien des lumières sur des faits de réaction cellulaire non spécifique responsables de syndromes biologiques encore mal expliqués, la fonction insulaire retentissant sur les autres glandes endocrines et subissant à son tour le contre-coup des perturbations extra-pancréatiques.

--

Vu :
Le Président :
signé : de GENNES

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH.

- VII -

BIBLIOGRAPHIE

-:-

W.H. BECKER

Traitement d'un adénome langerhansien
non localisable avec exactitude par
pancréatectomie subtotale
Deut.Med.Woch. LXXX pages 496-497 8
avril 1955

M. BONNEAU

Contribution à l'étude des tumeurs
malignes des îlots de Langerhans (à pro-
pos de deux observations bordelaises)
Thèse de Bordeaux 1956 91 pp.

BOUDIN, REMOND, CASTAIGNE

Etude électro-encéphalographique d'une
hypoglycémie spontanée par adénome des
îlots de Langerhans
Soc.Franç.Neurol. 1er fév. 1951

P. BROCCQ, VERNE

A propos de la cytologie du tissu lan-
gerhansien dans les hypoglycémies
Mém.Acad. Chir. 11 juin 1952

G.M. BROWN

Action of ACTH in a case of Langerhans'
adenoma
Am.Journ.Dig.Dis. XVIII pages 145-146
mai 1951

C. CAVALLERO, L. MOSCA

Etudes morphologiques sur les îlots
pancréatiques

IVème Réun.Endocrinol.Langue Fr.Paris
28 juin 1957

L. DESCLIN, W. GEPTS

Histopathologie des îlots de Langer-
hans et conception pathogénique du dia-
bète humain

IVème Réun.Endocrinol.Langue Fr.Paris
28 juin 1957

GILBERT-DREYFUS, L. LEGER, M. ZARA, J.P. AZERAD
et C. ALEXANDRE

A propos d'un cas d'adénome langerhansien
non fonctionnel. Aspect de la pancréa-
tographie

Bull.Mém.Soc. Méd. Hôp.Paris 6 nov.
1952

K.A. GORNAK

Un cas d'adénome des îlots pancréati-
ques

Klinitt.Meditsina XXX pages 77-79 mars
1952

T.A. GRIMSON, J. YELL

Spontaneous hypoglycemia in a tumor
of Langerhans îlets of the pancreas
Lancet II page 334 12 fév. 1955

J.P. HOET, R. de MEYER, P. RICCI

Contrôle hormonal du pancréas endo-
crine

IVème Réun.Endocr.Langue Fr.Paris
28 juin 1957

L. LEGER, R. DUPUY, L. HARTMANN

Lithiase pancréatique associée à une
tumeur langerhansienne.Pancréatectomie

Bull.Mém.Soc.Méd.Hôp. Paris 29 mai 1953

L. LEGER, A. PILLOT

Etude de la formule cellulaire de l'îlot de Langerhans dans la chirurgie des états hypoglycémiques. A propos de deux cas personnels

Presse Méd. LXIII pages 1353-1355 12 oct. 1955

M. MAC KIRDIE

Hyperinsulinism by adenoma of Langerhans' ilets

West Journ.Surg.Obst.Gyn. LXII pages 329-334 juin 1954

G. MORETTI, A. GEYER, M. DUCLOUX, J. STAEFFEN

Le syndrome carentiel complexe post-gastrectomie. Etude clinique, biologique et histochimique

Presse Méd. LXIV pages 226-231 8 fév. 1956

Le pancréas dans les cirrhoses alcooliques

Presse Méd. LXIV pages 376-379 29 fév. 1956

Recherches sur la formule cellulaire des îlots de Langerhans dans le diabète sucré

Presse Méd. LV pages 987-989 25 mai 1957

J.E. RICHARDSON, D.S. RUSSELL

Cerebral accidents in tumor of Langerhans ilets

Lancet II pages 1054-1059 29 nov. 1952

N. STERESCO, L. VAISLER, E. COSTINER

Aspects de la corrélation entre le pancréas endocrine et la corticosurrénale

IVème Réun.Endocr.Langue Fr. Paris

28 juin 1957

C. THERET

Le pancréas endocrine et les agressions
à distance

Biologie Méd. XLII page 609 1953

J. VERNE, S. HEBERT

Documents histologiques sur les rapports
entre les îlots de Langerhans et le cor-
tex surrénal

Soc. Endocrinol. 24 juin 1954

Histophysiologie du pancréas endocrine
des mammifères. Etude histologique du
pancréas d'une malade diabétique traitée
par le D 860

IVème Réun. Endocr. Langue Fr. Paris 28
juin 1957

TABLE DES MATIERES

-:-

	Page
I.- Introduction	13
II.- Histophysiologie normale et pathologique des îlots de Langerhans	16
III.- Les adénomes langerhansiens	22
IV.- Les îlots de Langerhans dans le diabète	29
V.- Les îlots de Langerhans dans la cirrhose alcoolique et les syn- dromes carentiels	34
VI.- Conclusions	38
VII.- Bibliographie	40

-:-

S E R M E N T

--

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--

